

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 07-082290

(43)Date of publication of application : 28.03.1995

(51)Int.Cl.

C07H 15/226

A61K 31/71

(21)Application number : 05-247327

(71)Applicant : MICROBIAL CHEM RES FOUND

(22)Date of filing : 09.09.1993

(72)Inventor : KONDO SHINICHI
 SHIBAHARA MASAYUKI
 USUI TAKAYUKI
 KUDO TOSHIKI
 GOMI SHUICHI
 TAMURA ATSUSHI
 IKEDA YOKO
 IKEDA DAISHIRO
 TAKEUCHI TOMIO

(54) 5-SUBSTITUTED-2"-AMINO-2"-DEOXYARBEKACIN EFFECTIVE AGAINST RESISTANT BACTERIA AND ITS PRODUCTION**(57)Abstract:**

PURPOSE: To provide the subject novel compound having an antibacterial activity against a wide range of bacteria including not only methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*(MRSA) but also gram-positive bacteria and gram-negative bacteria, and useful for the therapy of bacterial infectious diseases as a chemical therapeutic agent.

CONSTITUTION: A 5-substituted-2"-amino-2"-deoxyarbekacin and its acid adduct salt. For example, 2"-amino-5,2"-dideoxy-5-epifluorarbekacin and 2"-amino-5,2"- dideoxy-5-epiaminoarbekacin. The compound of formula I wherein R is fluorine atom is obtained by protecting all of six amino groups of a compound of formula II with alkoxycarbonyl groups, protecting the 4", 6" and 2"-hydroxy groups with alkanoyl groups, reacting the obtained compound of formula III (A is alkoxy-protecting group; B is lower alkanoyl group) with a fluorinating agent to introduce an axial fluorine atom to the 5 position, and subsequently hydrolyzing the above protecting groups with an acid and a base for releasing the groups.

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

17.07.2000

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 特 許 公 報 (B 2)

(11) 特許番号

特許第3215759号
(P3215759)

(45) 発行日 平成13年10月9日 (2001. 10. 9)

(24) 登録日 平成13年7月27日 (2001. 7. 27)

(51) Int.Cl.⁷

識別記号

F I

C 0 7 H 15/234

C 0 7 H 15/234

A 6 1 K 31/7036

A 6 1 K 31/7036

A 6 1 P 31/04

A 6 1 P 31/04

請求項の数 5 (全 17 頁)

(21) 出願番号 特願平5-247327

(22) 出願日 平成5年9月9日 (1993. 9. 9)

(65) 公開番号 特開平7-82290

(43) 公開日 平成7年3月28日 (1995. 3. 28)

審査請求日 平成12年7月17日 (2000. 7. 17)

(73) 特許権者 000173913

財団法人微生物化学研究会

東京都品川区上大崎3丁目14番23号

(72) 発明者 近藤 信一

神奈川県横浜市緑区市ケ尾町1157番地の
1 市が尾アネックス801

(72) 発明者 柴原 聖至

東京都町田市つくし野3丁目18番30号

(72) 発明者 臼井 孝之

神奈川県川崎市宮前区有馬3丁目17番3
号

(72) 発明者 工藤 利秋

神奈川県横浜市戸塚区戸塚町1873番地21

(74) 代理人 100066452

弁理士 八木田 茂 (外2名)

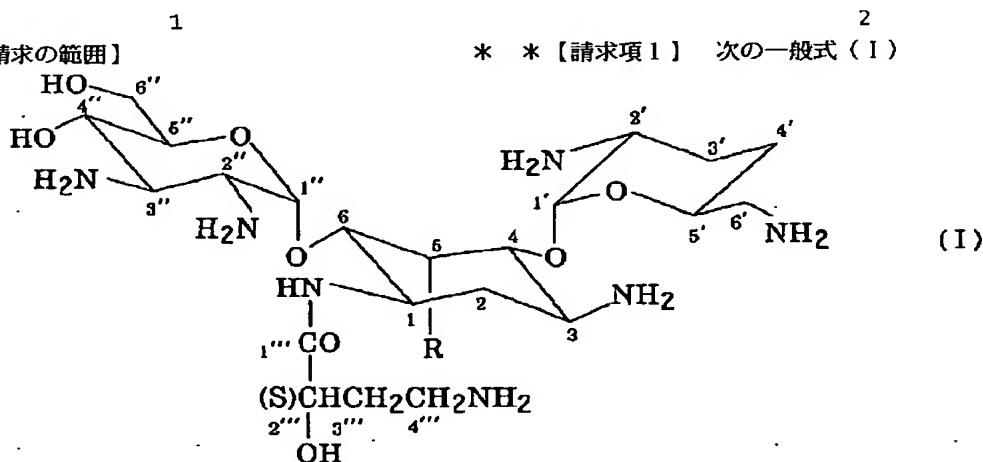
審査官 中木 亜希

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 耐性菌に有効な 5-置換-2'-アミノ-2'-デオキシアルベカシンとその製造法

(57) 【特許請求の範囲】

* * 【請求項1】 次の一般式 (I)



【式中、Rはフッ素原子またはアミノ基を示す】で表わ

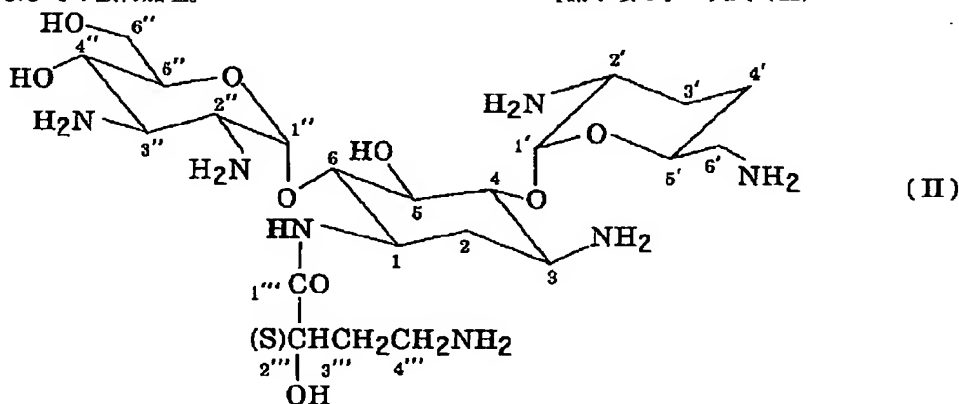
される 5-置換-2'-アミノ-2'-デオキシアルベ

カシン、およびその酸付加塩。

【請求項2】 2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エピフルオロアルベカシン、すなわち一般式(I)のRがフッ素原子の場合の化合物である請求項1記載の化合物、およびその酸付加塩。

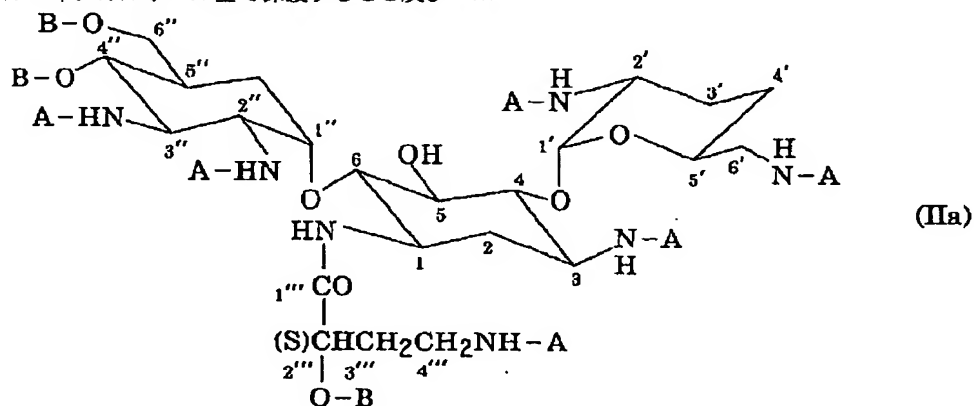
*【請求項3】 2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エピアミノアルベカシン、すなわち一般式(I)のRがアミノ基の場合の化合物である請求項1記載の化合物、およびその酸付加塩。

*【請求項4】 次式(II)



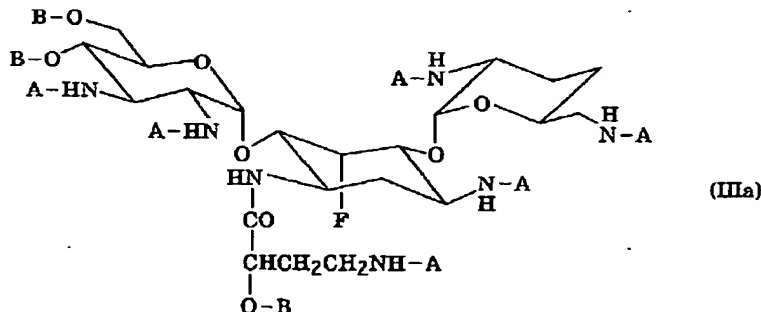
の2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシンから、2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシンの6個の全てのアミノ基を加水分解で容易に脱離できるアミノ保護基であるアルコキシカルボニル基で保護すること及び※

※4'', 6'' および2' ' ' 位のヒドロキシル基を選択的にアルカノイル基でアシル化して保護することにより、一般式(IIa)



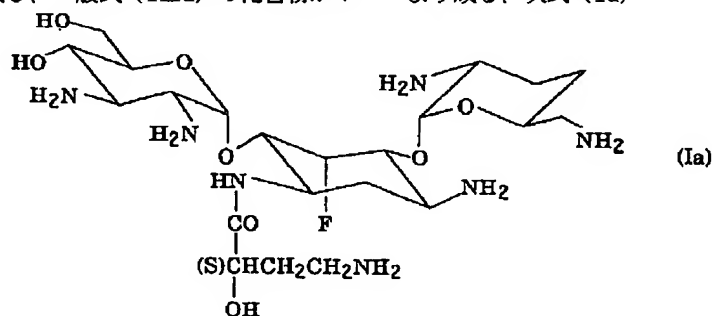
(式中、Aが加水分解により脱離できるアミノ保護基としてアルコキシカルボニル基であり、Bが加水分解により脱離できるヒドロキシル保護基として低級アルカノイル基である)で表わされる4'', 6'', 2' ' ' -トリ-O-アシル-3, 2', 6', 2'', 3'',

★4' ' ' -ヘキサキス(N-アルコキシカルボニル)-2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシンを生成し、次に一般式(IIa)の化合物にフッ素化剤を反応させることにより5位にアキシアルのフッ素原子を導入して次の一般式(IIIa)

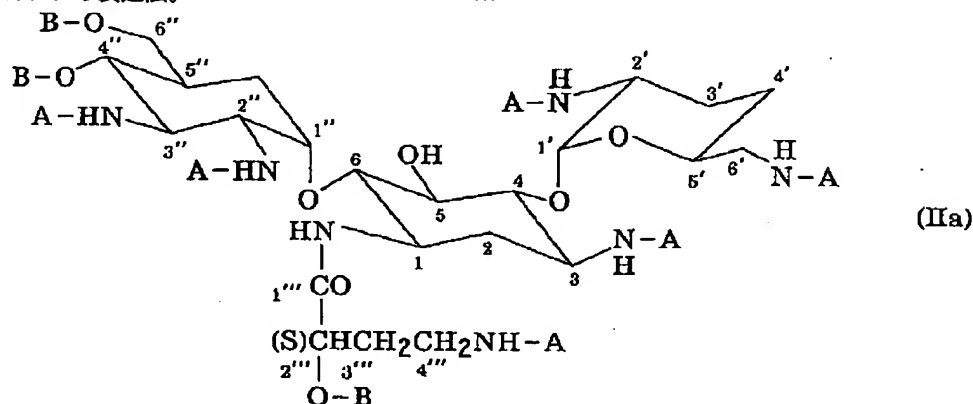


〔式中、Aは前記に同じアミノ保護基であり、Bは前記に同じヒドロキシル保護基である〕で表わされる5-エピフルオロ誘導体を生成し、一般式 (IIIa) の化合物か*

*ら酸加水分解によりアミノ保護基の脱離およびアルカリ加水分解によりヒドロキシル保護基の脱離を行う各工程より成る、次式 (Ia)

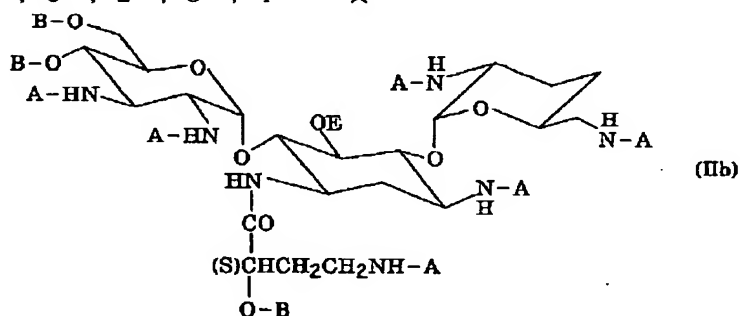


の2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エピフルオロアルペカシンの製造法。 ※【請求項5】 一般式 (IIa)



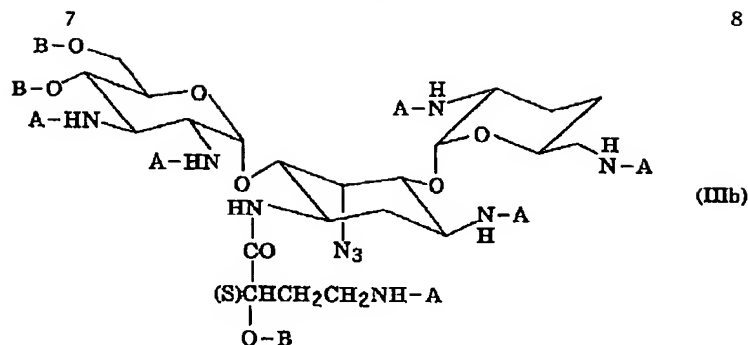
〔式中、Aがアミノ保護基であるアルコキシカルボニル基であり、Bがヒドロキシル保護基である低級アルカノイル基である〕で表わされる4'', 6'' 2', 2'-トリ-O-アシル-3, 2', 6', 2'', 3'', 4', 4' ★

★ -ヘキサキス (N-アルコキシカルボニル)-2''-アミノ-2''-デオキシアルペカシンの5位のヒドロキシル基をアルキルスルホニル化して次の一般式 (IIb)

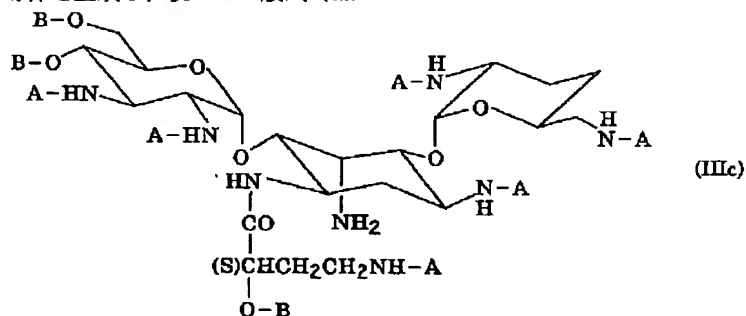


〔式中、AおよびBは前記の意味をもち、Eはアルキルスルホニル基である〕で表わされる5-O-アルキルスルホニル誘導体を生成し、次に一般式 (IIb) の化合物

の5位のアルキルスルホニルオキシ基にアジド化剤を反応させることにより、5位にアキシャルのアジド基を導入して、一般式 (IIIb)

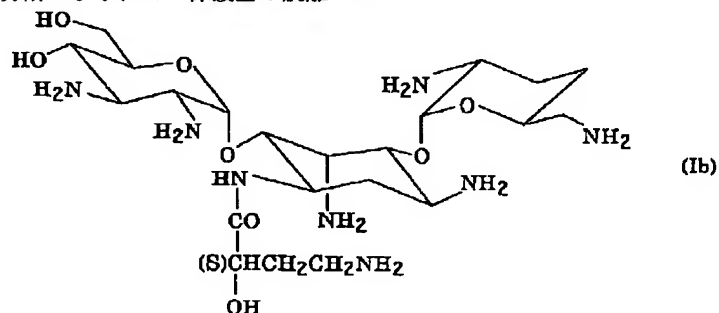


〔式中、AおよびBは前記と同じ意味をもつ〕で表わされる5-エピアジド誘導体を生成し、続いて一般式 (II*)



〔式中、AおよびBは前記と同じ意味をもつ〕で表わされる5-エピアミノ誘導体を生成し、次に一般式 (IIIc) の化合物から酸加水分解によりアミノ保護基の脱離 ※

※ およびアルカリ加水分解によりヒドロキシル保護基の脱離を行う各工程より成る、次の一般式 (Ib)



の2'-アミノ-5, 2'-ジデオキシ-5-エピアミノアルベカシンの製造法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、グラム陽・陰性菌ならびに耐性ふどう球菌を含む耐性菌に広く有効な新規化合物である2'-アミノ-5, 2'-ジデオキシ-5-エビフルオロアルベカシンおよび2'-アミノ-5, 2'-ジデオキシ-5-エピアミノアルベカシンに関する。これらの新規化合物は化学療法剤として細菌感染症の治療に有用である。更に、本発明は前記の新規化合物の製造法にも関する。

【0002】

【従来の技術】本発明者らは、1967年に当時、化学療法剤として広く用いられていたストレプトマイシンやカナ

マイシンなどのアミノグリコシド抗生物質の耐性機構を詳しく調べ、それらの抗生物質が耐性菌のつくる種々の修飾酵素によって不活性化されて菌が耐性となる機構を初めて明らかにした。そして、これらの修飾酵素で不活性化されないカナマイシン誘導体を種々合成して、この耐性機構を証明するのみならず、感染症の治療に有用な化学療法剤として種々のカナマイシン誘導体を提供することに成功した〔H.Umezawa and S. Kondo: "Aminoglycoside Antibiotics" ed. by H.Umezawa and I. R. Hooper, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 267 頁(1982) ; および近藤信一「薬剤耐性機構の生化学」、三橋進編、27頁、学会出版センター(1981)〕。

【0003】それらのカナマイシン誘導体の中、3', 4'-ジデオキシカナマイシンB (すなわちジベカシン)

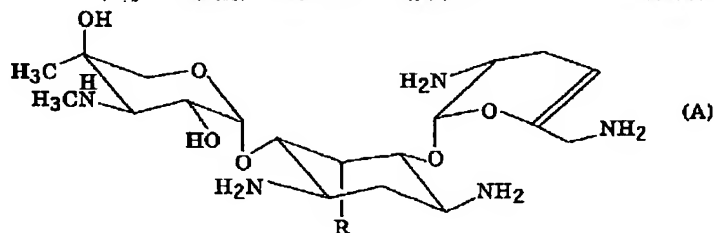
〔H. Umezawa et al., 「J. Antibiotics」 24, 485 頁(1971)〕は、1975年以来、耐性菌に有効な化学療法剤として広く使用されている。また、(S)-1-N-(4-アミノ-2-ヒドロキシブチリル) ジベカシン (すなわちアルベカシン) 〔S. Kondo et al., 「J. Antibiotics」 26, 412 頁(1973)〕は1990年末よりメチシリン耐性ふどう球菌 (MRSA) 感染症の特効薬として使用されている。

【0004】メチシリン耐性ふどう球菌 (MRSA) は近年院内感染によって急速に伝播し、重症な感染症を引き起こすことで問題になっており、その治療薬の開発が注目されている。アルベカシンの使用が2年以上経過したけれども、未だMRSAのアルベカシン高度耐性菌 (最低発育阻止濃度が $25\mu\text{g/ml}$ 以上) は臨床的に出現していない。しかしながら、アルベカシンに軽度の耐性を示すMRSA (最低発育阻止濃度が $6.25\sim 12.5\mu\text{g/ml}$ の範囲) が認め*

＊られたので、本発明者らはそのアルベカシン軽度耐性MRSAの耐性機構を詳しく調べた。その結果、アルベカシンのMRSAによる耐性機構の主体は2''-OH基の磷酸化による酵素的不活性化であることを証明した〔S. Kondo et al. 「J. Antibiotics」 46, 310(1993)〕。

【0005】そこで、本発明者らはこの酵素的磷酸化を受けにくい2''-アミノ-2''-デオキシジベカシンまたは2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシンおよびそれらの5-デオキシ誘導体を合成して、MRSAに有効な新規化合物を提供した〔S. Kondo et al. 「J. Antibiotics」 46, 531(1993); 特願平4-341314、平成4年11月27日出願〕。

【0006】一方、デオキシストレブタミンを含むアミノグリコシド抗生物質であって5位のヒドロキシル基を修飾したシソマイシン誘導体として次式 (A)



〔式中、Rがアミノ基またはフッ素原子である〕で表わされる5-エピアミノ-5-デオキシシソマイシン (Rがアミノ基の場合) および5-エピフルオロ-5-デオキシシソマイシン (Rがフッ素原子の場合) が良い抗菌活性を示す記載 (P. J. L. Daniels 他: 「Aminoglycoside Antibiotics」, ed. K. L. Reinhart, Jr. and T. Suami, 371-392頁(1980)、米国化学会、ワシントン) があるが、これらの化合物の詳しい記述はない。

【0007】

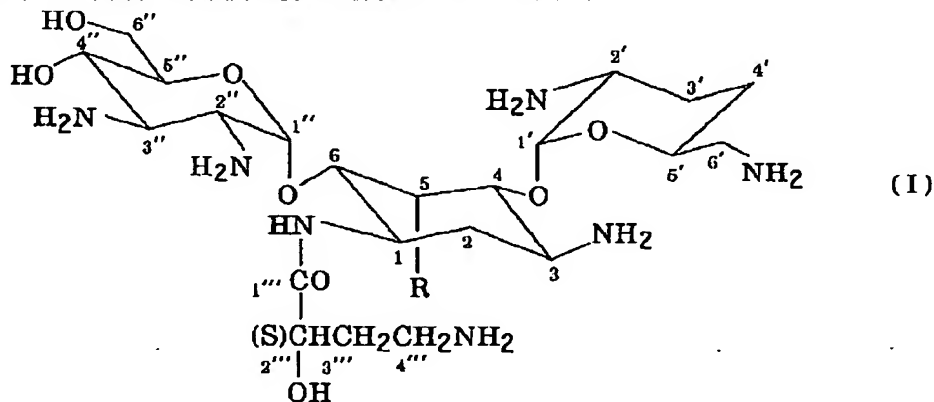
〔発明が解決しようとする課題〕本発明者らは、特願平4-341314号明細書記載の2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシアルベカシンがMRSAを含むグラム陽・陰性菌に広く優れた抗菌活性を有するがマウスの急性毒性が多少とも強いことから、より低毒性で抗菌力の優れた新規なア※

※ルベカシン誘導体を提供する目的で研究を行なった。

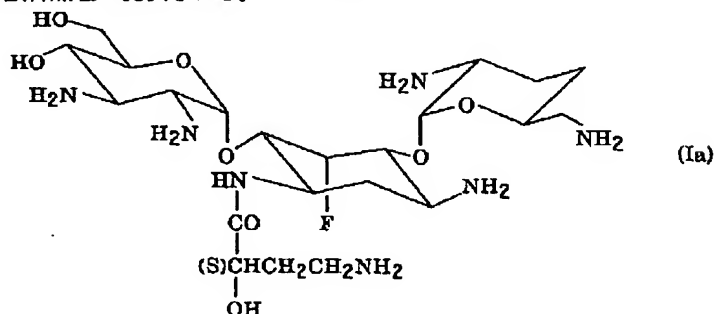
【0008】

〔課題を解決するための手段〕本発明者らは5-置換-2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシン類の合成の研究を行なって、後記の一般式 (I) で表わされる2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エピフルオロアルベカシンおよび2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エピアミノアルベカシンを合成することに成功した。更に、これらの合成された2種の新規な誘導体はMRSAの発育を強く阻止するばかりでなく、グラム陽・陰性菌に広く有効な抗菌活性を示し、しかも哺乳類に低毒性であることが知見された。

【0009】従って、第1の本発明によると、次の一般式 (I)

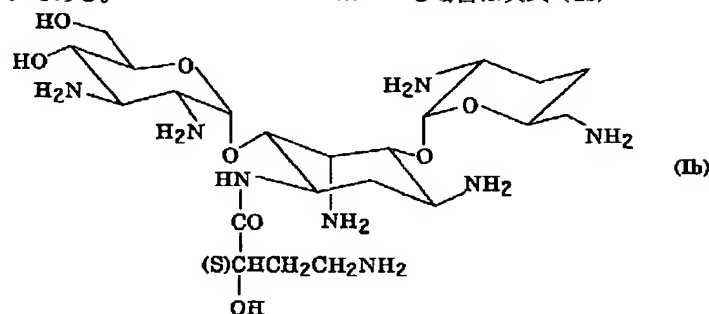


11
〔式中、Rはフッ素原子またはアミノ基を示す〕で表わされる5-置換-2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシンおよびのそれらの酸付加塩が提供される。 *



で示される2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エビフルオロアルベカシンである。

※【0011】一般式(I)の化合物でRがアミノ基である場合は次式(Ib)



で示される2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エビアミノアルベカシンである。

【0012】本発明によって得られる式(Ia)および(Ib)で表わされる新規化合物である2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エビフルオロアルベカシンおよび2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エビアミノアルベカシンの理化学的性状を次に示す。

【0013】〔1〕2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エビフルオロアルベカシン〔化合物Ia〕

(1) 色および形状：無色粉末

(2) 分子式：C₂₂H₄₄F₂N₄O₈

(3) マススペクトル (SI-MS): m/z 554(M+H)⁺

(4) 融点：164-171 °C(分解)

(5) 旋光度：〔α〕_D²⁰ +108 ° (c 1.0, H₂O)

(6) 紫外部および可視部吸収スペクトル：特異吸収なし。

【0014】(7) 赤外部吸収スペクトル(KBr): 3400, 1660, 1600, 1490, 1400, 1350, 1130, 1060, 860 cm⁻¹

(8) ¹H-NMR スペクトル(D₂O, pD2): δ 1.66(1H, m, 4' ax-H), 1.85-1.99(3H, m, 2ax-H, 4' eq-H, 3'' -H), 2.00-2.11(2H, m, 3' -H), 2.22(1H, m, 3' -H), 2.41(1H, m, 2eq-H), 3.11(1H, dd, J=7.7, 11.3Hz, 6' -H), 3.19(1H, t, 4' -H), 3.28(1H, dd, 6' -H), 3.61(1H, m, 2' -H), 3.70(1H, dd, J=9.7, 10.0Hz, 4'' -H), 3.77(1H, dd, J=12.3Hz, 6'' -H), 3.79(1H, t, J=11.3Hz, 3'' -H), 3.85(1H,

m, 3-H), 3.90(1H, dd, J=3.9Hz, 2'' -H), 4.01(1H, d, 6'' -H), 4.07(1H, m, 5'' -H), 4.12(1H, m, 5' -H), 4.29(1H, d, J=10.8, 25.9Hz, 4-H), 4.30-4.34(2H, m, 1-H, 6-H), 4.35(1H, dd, J=4.0, 9.4Hz, 2' -H), 5.49(1H, d, J=3.4Hz, 1' -H), 5.53(1H, d, J=3.9Hz, 1'' -H), 5.72(1H, d, J=51.0Hz, 5-H)

【0015】(9) 溶解性：水によく溶ける。

(10) 塩基性、酸性、中性の区別：塩基性物質。

【0016】〔2〕2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エビアミノアルベカシン〔化合物Ib〕

(1) 色および形状：無色粉末

(2) 分子式：C₂₂H₄₆N₆O₈

(3) マススペクトル (FD-MS): m/z 551(M+H)⁺

(4) 融点：192-199 °C(分解)

(5) 旋光度：〔α〕_D²⁰ +102 ° (c 1.0, H₂O)

(6) 紫外部および可視部吸収スペクトル：特異吸収なし。

【0017】(7) 赤外部吸収スペクトル(KBr): 3420, 1650, 1590, 1480, 1400, 1350, 1120, 1040, 830 cm⁻¹

(8) ¹H-NMR スペクトル(D₂O, pD2): δ 1.71(1H, m, 4' ax-H), 1.92-2.07(3H, m, 2ax-H, 4' eq-H, 3' -H), 2.10-2.15(2H, m, 3' -H), 2.21(1H, m, 3' -H), 2.45(1H, dt, J=4.7, 13.3Hz, 2eq-H), 3.19(1H, t, J=6.9Hz, 4' -H), 3.22(1H, dd, J=6.4Hz, 6' -H), 3.34(1H, dd, J=3.6Hz, 6' -H), 3.74(1H, m, 2' -H), 3.78-3.88(4H, m,

3-H, 3''-H, 4''-H, 6''-H), 3.93-3.95(2H, m, 4-H, 2''-H), 4.03(1H, d, J=11.1Hz, 6''-H), 4.17(1H, ddd, 5'-H), 4.37(1H, dd, J=3.6, 9.4Hz, 2'''-H), 4.46(1H, td, 1-H), 4.57(1H, br, 5-H), 4.59(1H, m, 5''-H), 4.68(1H, dd, J=3.3, 11.1Hz, 6-H), 5.54(1H, d, J=3.3Hz, 1'-H), 5.58(1H, d, J=2.2Hz, 1''-H)

【0018】(9) 溶解性: 水によく溶ける。

(10) 塩基性、酸性、中性の区別: 塩基性物質。

【0019】本発明による式(Ia)で表わされる2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エビフルオロアルベカシンおよび式(Ib)で表わされる2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エビアミノアルベカシンの酸付加塩としては塩酸、硫酸、磷酸、硝酸などの薬学的に許容できる無機酸、リンゴ酸、クエン酸、アスコルビ*

*ン酸、メタンスルホン酸などの薬学的に許容できる有機酸との塩がある。

【0020】本発明によって得られる新規な5-置換-2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシンの生物学的性状を次に示す。

【0021】(1) 抗菌活性

2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エビフルオロアルベカシン(化合物Ia)および2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エビアミノアルベカシン(化合物Ib)のミュラー・ヒントン寒天培地で倍數希釈法によって測定した(27°C、18時間培養後)各種細菌(18株)および臨床分離のMRSA(50株)に対する最低発育阻止濃度(MIC)をそれぞれ表1および表2に示した。

【0022】

表 1

試 験 菌	最低発育阻止濃度(μg/ml)	
	化合物 Ia	化合物 Ib
Staphylococcus aureus FDA209P	0.78	≤0.20
S. aureus Smith	≤0.20	≤0.20
S. epidermidis 109	0.78	0.39
Bacillus subtilis PCI219	0.39	≤0.20
Escherichia coli NIHJ	0.78	0.78
E. coli K-12 ML1629	3.13	1.56
E. coli K-12 LA290 R55	1.56	1.56
E. coli JR66/W677	3.13	3.13
Klebsiella pneumoniae PCI602	1.56	1.56
Shigella dysenteriae JSI1910	3.13	3.13
Salmonella typhi T-63	0.78	0.78
Proteus vulgaris OX19	1.56	1.56
Providencia rettgeri GN311	1.56	1.56
Serratia marcescens	1.56	3.13
Pseudomonas aeruginosa A3	0.78	0.39
P. aeruginosa H9	3.13	3.13
P. aeruginosa TI-13	1.56	1.56
P. aeruginosa PST1	12.5	6.25

【0023】

表 2

供試化合物	臨床分離のMRSAの50株に対する抗菌MIC範囲(μg/ml)	MIC ₅₀	MIC ₉₀
Ia	0.39-3.13	0.78	1.56
Ib	0.39-1.56	0.78	1.56
DKB(比較)	≤0.20->100	50	>100
ABK(比較)	≤0.20-6.25	0.39	6.25

MIC₅₀, MIC₉₀: 全菌株の50%または90%の菌の発育を阻止する薬剤の濃度。DKB: ジベカシン。ABK: アルベカシン。

【0024】(2) 急性毒性

50 マウス(ICR、4週令、雌) 静脈内1回投与による一般式

(I)の本発明化合物の50%致死量(LD₅₀、2週間観察)は次のとおりである。

*【0025】

*

2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-
エビフルオロアルベカシン (化合物Ia)
2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-
エビアミノアルベカシン (化合物Ib)

LD₅₀
>100 mg/kg
>100 mg/kg

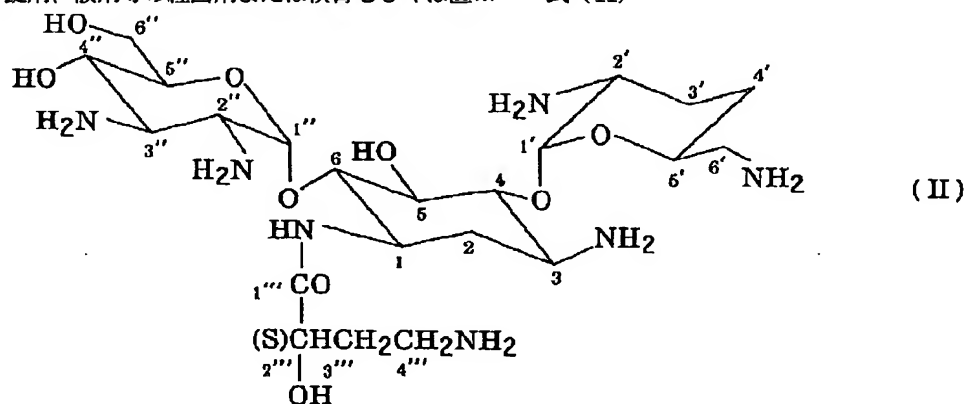
【0026】本発明による式(Ia)または(Ib)の化合物の生物学的性状の解明によって、本発明の化合物がメチシリン耐性黄色ぶどう球菌を強く阻止するだけでなく、緑膿菌を含むグラム陽・陰性菌に広く有効である抗菌活性をもち且つ毒性の低い化合物であることが証明された。

【0027】本発明による式(Ia)の化合物および式(Ib)の化合物またはその酸付加塩は、薬学的に許容できる慣用の液体又は固体状の担体と組合わせて混合することによって、該化合物を有効成分として含有する抗菌剤組成物に調合できる。式(Ia)または(Ib)で表わされる本発明化合物またはその酸付加塩を有効成分として含有する抗菌剤組成物は、主として静注等の注射剤、カ

※腸投与剤、油脂性座薬、水溶性座薬等の種々の剤形で使用される。これらの各種製剤は慣用の賦形剤、増量剤、結合剤、湿潤化剤、崩壊剤、表面活性剤、滑沢剤、分散剤、緩衝剤、保存剤、溶解補助剤、防腐剤、矯味矯臭剤、無痛化剤等を用いて常法により調製できる。

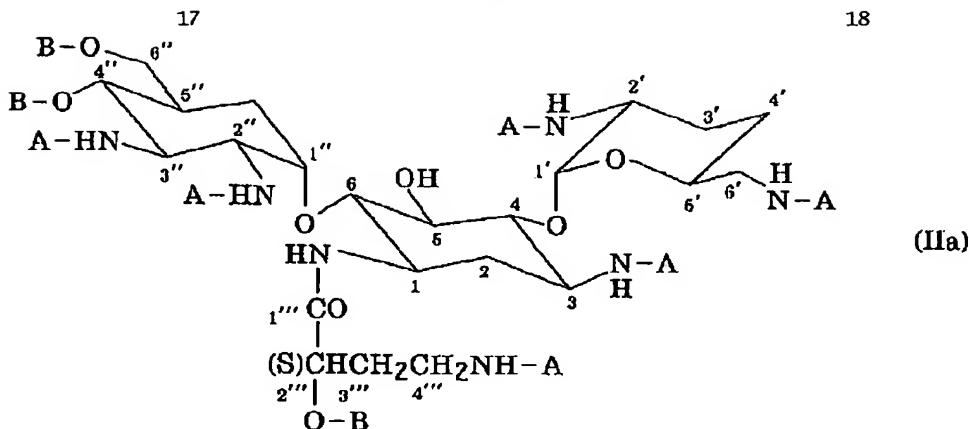
【0028】第1の本発明による一般式(I)の5-置換-2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシンは、特願平4-341314号明細書に記載される新規化合物の2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシンを出発化合物として用いて製造できる。

【0029】第1の本発明による式(Ia)の2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エビフルオロアルベカシンの製造法として、第2の本発明によると、次の一般式(II)



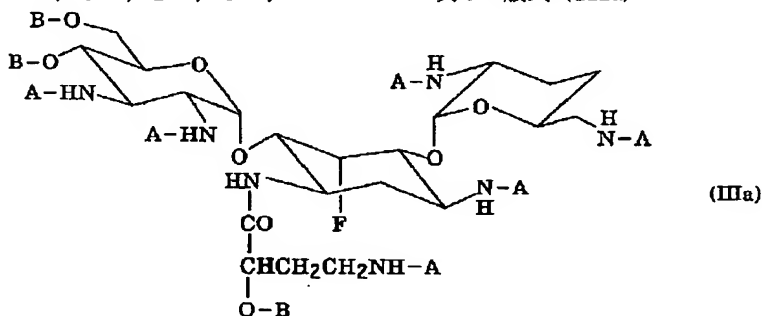
の2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシンから2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシンの6個の全てのアミノ基を加水分解で容易に脱離できるアミノ保護基であるアルコキシカルボニル基で保護すること及び4'',

6''および2'位の水酸基を選択的にアルカノイル基でアシル化して保護することにより、一般式(IIa)



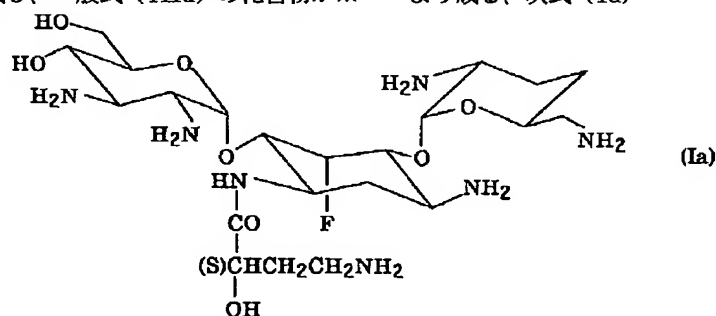
〔式中、Aは加水分解により脱離できるアミノ保護基としてアルコキシカルボニル基であり、Bが加水分解により脱離できるヒドロキシル保護基として低級アルカノイル基である〕で表わされる4'', 6'', 2''', 3''', 2', 6', 2'', 3'',

* 4''', 2''-ヘキサキス(N-アルコキシカルボニル)-2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシンを生成し、次に一般式(IIa)の化合物にフッ素化剤を反応させることにより5位にアキシャルのフッ素原子を導入して次の一般式(IIIa)



〔式中、Aは前記に同じアミノ保護基であり、Bは前記に同じヒドロキシル保護基である〕で表わされる5-エ

※ら酸加水分解によりアミノ保護基の脱離およびアルカリ加水分解によりヒドロキシル保護基の脱離を行う各工程より成る、次式(Ia)



の2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エピフルオロアルベカシンの製造法が提供される。

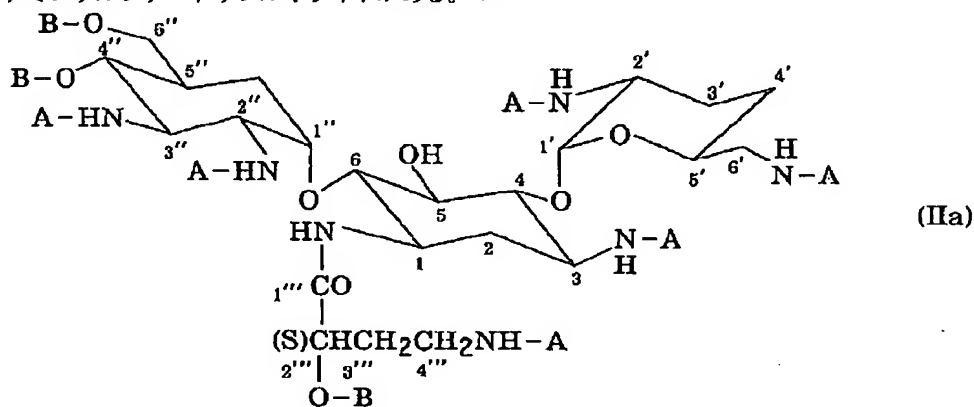
【0030】第2の本発明の方法において式(II)の出発化合物のアミノ基に導入されるアミノ保護基としては酸加水分解により容易に脱離できる既知のトートキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基、さらにp-メトキシベンジルオキシカルボニル基などのアラルキルオキシカルボニル基などが使用される。アミノ保護基の導入は慣用のアミノ基保護技術により行い得る。ま

た、ヒドロキシル保護用のアシル基としては、アルカリ加水分解により容易に脱離できる炭素数2~5個のアルカノイル基が使用される。例えば一般式(IIa)〔式中、Aは前記に同じアミノ保護基で、Bは水素原子の場合〕で表わされる3, 2', 6', 2'', 3'', 4''', 2''-ヘキサキス(N-アルコキシカルボニル)-2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシンとアシル化剤として無水酢酸とをピリジン中で反応させると、4'', 6'', 2''', 3''', 2', 6', 2'', 3'', 4''', 2''-位の3個のヒドロキシル基に収率良く選択

19

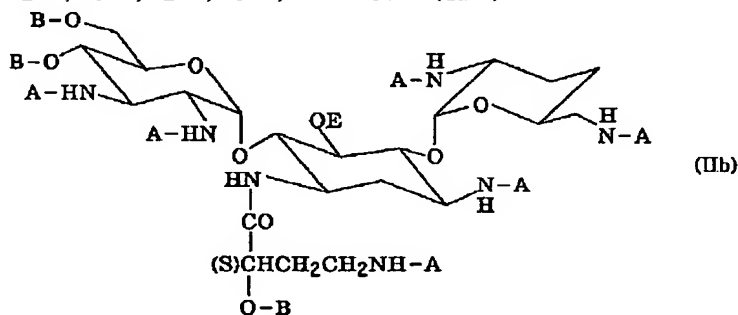
的にアシル基が導入されて、5位のヒドロキシル基が遊離の一般式(IIa)〔式中、Aはアミノ保護基で、Bはヒドロキシル保護基の場合〕で表わされる4'', 6'', 2''', トリ-O-アシル-3, 2', 6', 2'', 3'', 4''', -ヘキサキス(N-アルコキシカルボニル)-2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシンが生成される。

【0031】この化合物の5位ヒドロキシル基をフルオロ基と置き換えるためのフッ素化剤としては公知のものが使用され、例えばジメチルサルファートリフルオライドなどのジアルキルサルファートリフルオライド、ジエチルアミノサルファートリフルオライド(DAST)などのジアルキルアミノサルファートリフルオライドがある。*



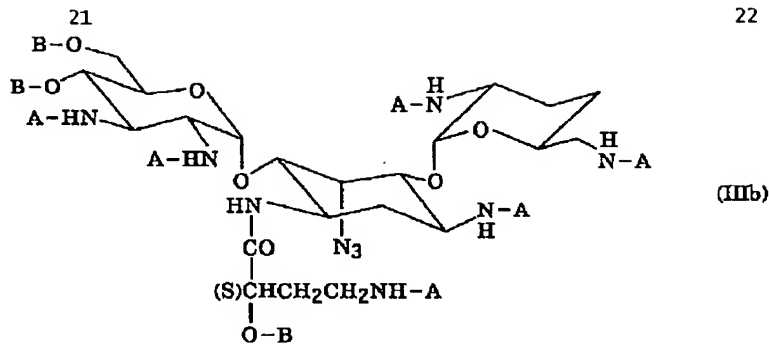
〔式中、Aがアミノ保護基であるアルコキシカルボニル基であり、Bがヒドロキシル保護基である低級アルカノイル基である〕で表わされる4'', 6'', 2''', トリ-O-アシル-3, 2', 6', 2'', 3'',

※4''', -ヘキサキス(N-アルコキシカルボニル)-2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシンの5位のヒドロキシル基をアルキルスルホニル化して次の一般式(IIb)

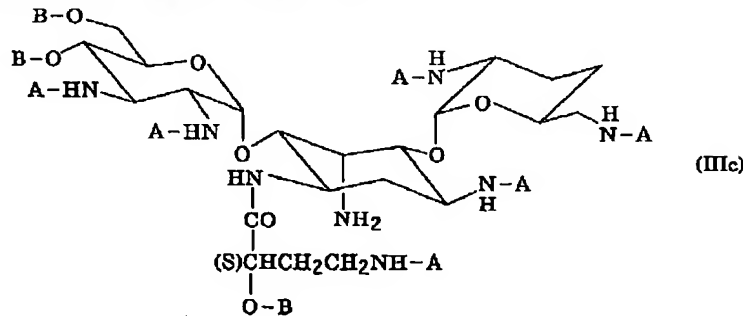


〔式中、AおよびBは前記の意味をもち、Eはアルキルスルホニル基である〕で表わされる5-O-アルキルスルホニル誘導体を生成し、次に一般式(IIb)の化合物の

5位のアルキルスルホニルオキシ基にアジド化剤を反応させることにより、5位にアキシアルのアジド基を導入して、一般式(IIIb)

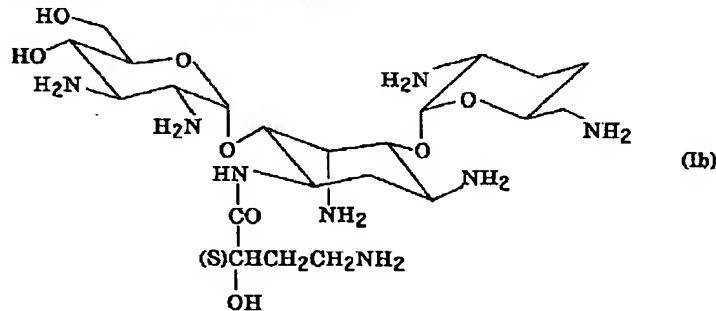


〔式中、AおよびBは前記と同じ意味をもつ〕で表わされる5-エピアジド誘導体を生成し、続いて一般式(II*)



〔式中、AおよびBは前記と同じ意味をもつ〕で表わされる5-エピアミノ誘導体を生成し、次に一般式(IIIc)の化合物から酸加水分解によりアミノ保護基の脱離 ※

※およびアルカリ加水分解によりヒドロキシル保護基の脱離を行う各工程より成る、次式(Ib)



の2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エピアミノアルベカシンの製造法が提供される。

【0034】第3の本発明の方法において、一般式(IIa)の出発化合物でのアミノ保護基としては酸加水分解により容易に脱離できる既知のt-ブトキシカルボニル基などのアルコキシカルボニル基、さらにp-メトキシベンジルオキシカルボニル基などのアルキルオキシカルボニル基などが使用される。また、ヒドロキシル保護用のアシル基としては、アルカリ加水分解により容易に脱離できる炭素数2~5個のアルカノイル基が使用される。これら保護基は、第2の本発明方法で用いる一般式(IIa)の化合物におけるアミノ保護基(A)およびヒドロキシル保護基(B)と同じであることができる。

【0035】第3の本発明の方法では、一般式(IIa)の化合物を用い、まず5位のヒドロキシル基を公知のメタ

ンスルホニル化(メシル化)などのアルキルスルホニル化を常法で行う。これによって一般式(IIb)の5-O-アルキルスルホニル誘導体を得る。その後、既知のアジド化剤例えばアジ化ナトリウムを反応させて、立体配置の反転を伴うアジド基の置換反応を遂行して一般式(IIIb)の5-エピアジド誘導体を生成する。次に、5位のアジド基をアミノ基に転化するために、一般式(IIb)の化合物を触媒としてラネーニッケルなどを使用する公知の接触還元法にかける。これによって、一般式(IIIc)の5-エピアミノ誘導体が生成される。

【0036】この接触還元で生成された一般式(IIIc)の5-エピアミノ化合物から慣用のアミノ保護基脱離法で酸加水分解によりアミノ保護基(A)を脱離し、次に慣用のヒドロキシル保護基脱離法でアルカリ加水分解によりヒドロキシル保護基(B)を脱離すると、目的の式

(Ib) の本発明化合物が生成される。

【0037】次に実施例を挙げて本発明を説明するが、これらによって本発明が限定されるものではない。

【0038】**実施例1** 2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エビフルオロアルベカシン (化合物Ia) の合成

(1) 4'', 6'', 2''-トリ-O-アセチル-3, 2', 6', 2'', 3'', 4''-ヘキサキス (N-ト-プトキシカルボニル)-2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシンの製造

特願平4-341314号明細書記載の2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシン400mgを水4ml、メタノール6ml、ジオキサン1mlの混液に溶解し、その溶液へトリエチルアミン0.1mlとジ-ト-プチルジカルボネート1.2mlを加え35℃で26時間攪拌した。反応液を減圧濃縮乾固したのち、残渣をピリジン12mlに溶解し、氷冷下に無水酢酸2.4mlを加え、室温で3時間攪拌した。生成された表題化合物を含む反応液に水0.5mlを加え、減圧濃縮乾固したのち、残渣をクロロホルム60mlに溶解し、5%炭酸水素ナトリウム水溶液12mlで3回、10%食塩12mlで1回洗

浄した。【0039】クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下に濃縮したのち、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (初めクロロホルム、続いてクロロホルム-メタノール、40:1で展開) で精製して、4'', 6'', 2''-トリ-O-アセチル-3, 2', 6', 2'', 3'', 4''-ヘキサキス (N-ト-プトキシカルボニル)-2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシン840mgを得た。FD-MS m/z 1277(M⁺)、[α]_D²⁰+41° (c 1.3, CHCl₃)。

【0040】(2) 4'', 6'', 2''-トリ-O-アセチル-3, 2', 6', 2'', 3'', 4''-ヘキサキス (N-ト-プトキシカルボニル)-2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エビフルオロアルベカシンの製造

前項(1)で得られた化合物160mgをジクロロメタン3mlに溶解した溶液を、氷冷下にジエチルアミノサルファートリフルオライド(0.078ml)のジクロロメタン(2.4ml)-ピリジン(0.16ml)溶液に加え、得られた混合物を続いて室温で2時間攪拌した。生成された表題化合物を含む反応液にクロロホルム4mlを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液2mlで2回、5%硫酸水素ナトリウム2mlで1回、水2mlで1回洗

浄した。【0041】有機溶媒層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮したのち、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (初めクロロホルム、続いてクロロホルム-アセトン、4:1で展開) で精製し、表題化合物119mgを得た。FD-MS m/z 1280 (M+H)⁺、[α]_D²⁰+29° (c 1.2, CHCl₃)。

【0042】(3) 2''-アミノ-5, 2''-ジデオキ

シー-5-エビフルオロアルベカシン (化合物Ia) の製造
前項(2)で得られた化合物120mgをメタノール1.8mlに溶解し、1Nナトリウムメチラート0.068mlを加えて、その混合物を室温で1時間攪拌した。反応液をダウエックス50W樹脂(H⁺型)で中和して減圧濃縮した。氷冷下、残渣に90%トリフルオロ酢酸1mlを加え1.5時間攪拌した。

【0043】脱保護生成物として生成された表題化合物を含む反応液を減圧濃縮し、更に水1mlを加えて乾固した。残渣を水3mlに溶かし、クロロホルム0.6mlで3回洗浄した。水層を減圧濃縮したのち、アンバーライトCG-50樹脂(NH₄⁺型、10ml)のカラムに吸着させ、水洗(20ml)後に0.2M-0.8Mアンモニア水によるグラジエント溶出を行なって精製し、2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エビフルオロアルベカシン (化合物Ia) 27mgを得た。

【0044】**実施例2** 2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エビアミノアルベカシン (化合物Ib) の合成

(1) 4'', 6'', 2''-トリ-O-アセチル-3, 2', 6', 2'', 3'', 4''-ヘキサキス (N-ト-プトキシカルボニル)-2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エビアジドアルベカシンの製造
実施例1の(1)項で得られた4'', 6'', 2''-トリ-O-アセチル-3, 2', 6', 2'', 3'', 4''-ヘキサキス (N-ト-プトキシカルボニル)-2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシン235mgをジクロロメタン10mlに溶かし、ジメチルアミノピリジン674mgを加え、氷冷下に塩化メタンスルホン0.214mlを加えて室温で16時間攪拌した。反応後にクロロホルム15mlを加え、5%硫酸水素カリウム水溶液5mlで3回、10%食塩水で1回洗浄した。有機溶媒層を無水硫酸ナトリウムで脱水したのち、減圧濃縮した。

【0045】残渣をジメチルホルムアミド4.8mlに溶かし、その溶液にアジ化ナトリウム127mgを加え、120℃で3時間加熱攪拌した。生成された表題化合物を含む反応液を減圧濃縮し、残渣をクロロホルム25mlに溶かし、10%食塩水5mlで3回洗浄した。クロロホルム層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧濃縮したのち、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー (初めクロロホルム、続いてクロロホルム-メタノール20:1で展開) で精製し、表題化合物233mgを得た。FD-MS m/z 1303(M+H)⁺、[α]_D²⁰+33° (c 1.1, CHCl₃)。

【0046】(2) 4'', 6'', 2''-トリ-O-アセチル-3, 2', 6', 2'', 3'', 4''-ヘキサキス (N-ト-プトキシカルボニル)-2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エビアミノアルベカシンの製造

前項(1)で得られた化合物140mgをメタノール6mlに溶かし、ランネニッケルの存在下、常圧で3時間水素添

10

20

30

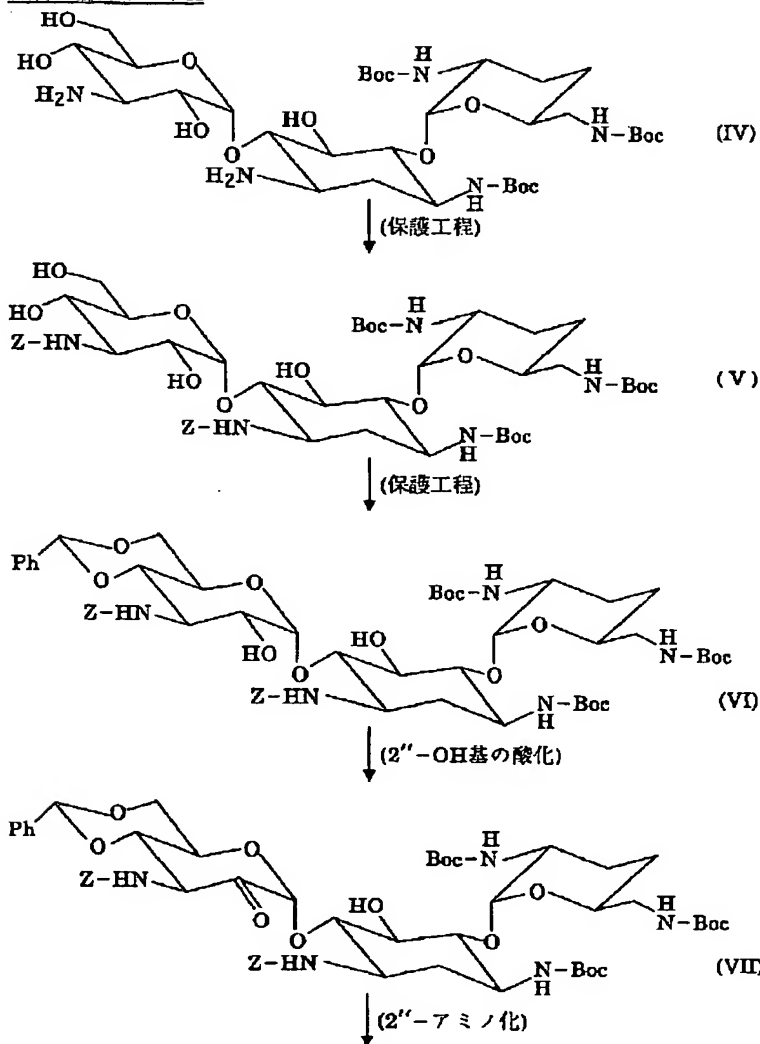
40

50

加した。触媒を除去して減圧濃縮し、シリカゲルのカラムクロマトグラフィー（初めクロロホルム-アセトン 4:1で、続いてクロロホルム-メタノール20:1で展開）で精製し表題化合物89mgを得た。FD-MS m/z 1277 $(M+H)^+$ 、 $[\alpha]_D^{20} +43^\circ$ (c 1.1, $CHCl_3$)。

【0047】(3) 2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エピアミノアルベカシン（化合物Ib）の製造
前項(2)で得られた化合物87mgをメタノール1.8mlに溶かし、実施例1(3)項と同様の方法でナトリウムメチラートおよびトリフルオロ酢酸で処理して脱保護し、アンバーライトCG-50樹脂（ NH_4^+ 型、10ml）のカラムで精製し、2''-アミノ-5, 2''-ジデオキシ-5-エピアミノアルベカシン（化合物Ib）28mgを得た。*

合成工程チャートA



*【0048】なお、本発明の方法で原料化合物として用いる2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシンは新規物質であるから、これの合成法を以下に説明する。

【0049】先ず、3, 2', 6'-N-トリス（tert-ブトキシカルボニル）ジベカシン（化合物IV）から出発して式(II)の2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシンを合成する工程の好適な実施法を簡略に表示する合成工程チャートAを次に示す。合成工程チャートAでは、Bocはtert-ブトキシカルボニル基を、Zはベンジロキシカルボニル基を、Phはフェニル基を、PMZはp-メトキシベンジロキシカルボニル基を表わす。

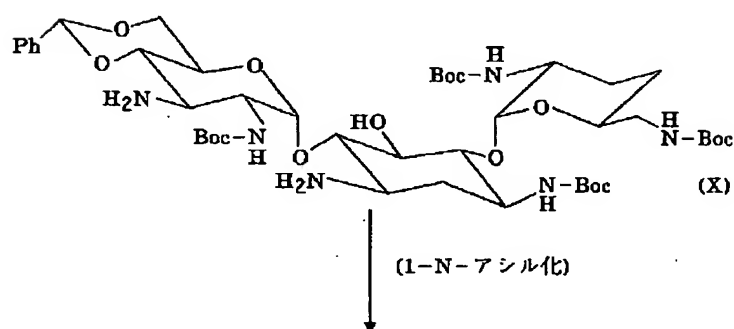
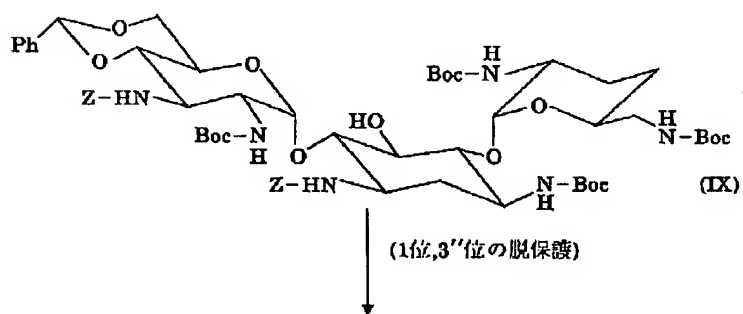
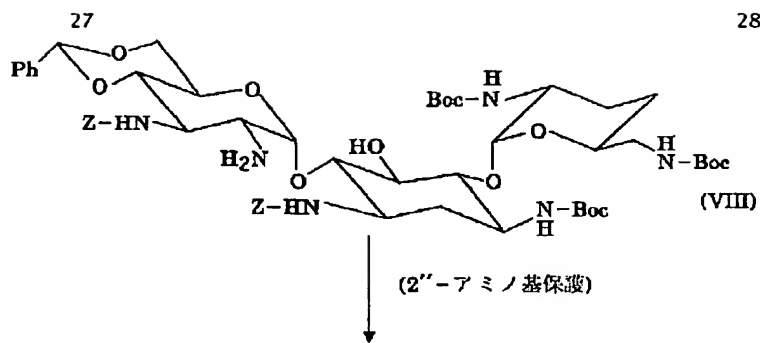
【0050】

【0051】

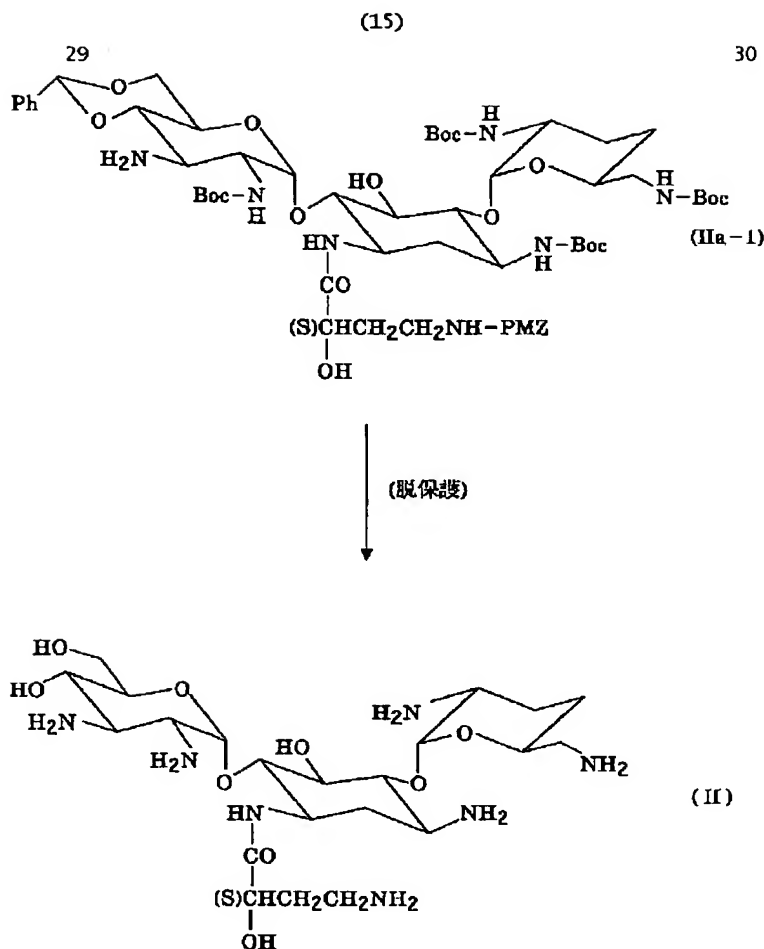
(14)

特許3215759

28



[0052]



【0053】この合成工程チャートAで出発原料として用いられる式(IV)の3, 2', 6'-N-トリス(tert-ブトキシカルボニル)ジベカシン〔以下では、3, 2', 6'-N-トリス(BOC)ジベカシンと略記する〕は特公昭63-1319号公報又は米国特許第4,297,485号明細書記載の方法によってジベカシンを酢酸亜鉛の存在下にtert-ブトキシカルボニル・クロライドでアシル化することによって合成されるジベカシンのアミノ基の部分保護誘導体である。

【0054】合成工程チャートAに示したように、3, 2', 6'-N-トリス(BOC)ジベカシン(IV)の1位および3'位の2個のアミノ基をBOCと異なる脱離法で脱離できる別のアミノ保護基、例えばアラルキルオキシカルボニル基の一種のベンジルオキシカルボニル基を常法によって保護すると、式(V)の化合物、すなわち1, 3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-3, 2', 6'-N-トリス(tert-ブトキシカルボニル)ジベカシンを生成する。続いて、この化合物(V)の4'位と6'の2個のOH基を、ベンジリデン基で同時に保護すると、式(VI)の化合物、すなわち4'', 6''-O-ベンジリデン-1, 3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-3, 2', 6'-N-トリス(tert-ブトキシカルボニル)ジベカシンが生成される。

【0055】この化合物(VI)の2''位のOH基をアミノ基に変換する。この2''位OH基をアミノ基に変換するのは、例えば通常のスフィツナーモファト酸化〔B. P. Mundy and M. G. Ellerd, "Name Reactions and Reagents in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, New York, 162頁(1988)〕によって式(VII)の2''-ケト誘導体、すなわち4'', 6''-O-ベンジリデン-1, 3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-3, 2', 6'-N-トリス(tert-ブトキシカルボニル)-2''-デオキシ-2''-オキシジベカシンを生成し、続いてこの化合物(VII)を既知の還元的アミノ化反応〔例えば、R. F. Borch et al., "J. Am. Chem. Soc." 93, 2897, (1971)〕により2''-NH₂基に変換する。この還元的アミノ化反応は化合物(VII)を酢酸アンモニウム の存在下に水素化物、例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウムで還元して行われる。

【0056】これにより、式(VIII)の2''-アミノ誘導体、すなわち2''-アミノ-4'', 6''-O-ベンジリデン-1, 3'-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-3, 2', 6'-N-トリス(tert-ブトキシカルボニル)-2''-デオキシジベカシンが生成される。

【0057】続いて、式(VIII)の化合物の2''-アミノ基をアミノ保護基としてのBOCで保護すると、式(I

x) の化合物、すなわち 2''-アミノ-4'', 6''-O-ベンジリデン-1, 3''-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-3, 2', 6', 2''-N-テトラキス(tert-ブトキシカルボニル)-2''-デオキシジベカシンを得る。この化合物(IX)の1位および3''位のベンジルオキシカルボニル基を加水素分解して除去して式(X)の化合物、すなわち 2''-アミノ-4'', 6''-O-ベンジリデン-3, 2', 6', 2''-N-テトラキス(tert-ブトキシカルボニル)-2''-デオキシジベカシンを生成する。

【0058】この化合物(X)の1位アミノ基を優先的に、特公昭52-33629号または米国特許第4,001,208号明細書に示される既知の1-N-アシル化方法によって、p-メトキシベンジルオキシカルボニル基でアミノ保護された(S)-4-アミノ-2-ヒドロキシ酪酸でアシル化する。続いて、得られた式(IIa-1)の1-N-アシル化生成物をトリフルオロ酢酸などで処理してアミノ保護基とヒドロキシ保護基を一挙に除去する。得られた生成物を弱陽イオン交換樹脂によるカラム・クロマトグラフィーで精製すると、式(II)の2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシンが得られる。

【0059】合成工程チャートAの各反応工程を後記の参考例1について説明する。

【0060】参考例1 2''-アミノ-2''-デオキシアルベカシン〔化合物II〕の合成

(1) 4'', 6''-O-ベンジリデン-1, 3''-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-3, 2', 6'-N-トリス(tert-ブトキシカルボニル)ジベカシン(化合物VI): 特公昭63-1319号公報または米国特許第4,297,485号明細書記載の3, 2', 6'-N-トリス(tert-ブトキシカルボニル)ジベカシン(化合物IV) 9.02g (12.0ミリモル)をN, N-ジメチルホルムアミド(DMF) 50mlに溶かし、ピリジン10ml, N-(ベンジルオキシカルボニル)コハク酸イミド6.28gを加え、室温に4時間放置して反応させた(1, 3''-アミノ基のベンジルオキシカルボニル化)。反応液を減圧濃縮し、水を加えて生じた沈殿を、水、エーテルで洗浄して、1, 3''-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-3, 2', 6'-N-トリス(tert-ブトキシカルボニル)ジベカシン9.90g(化合物V)を得た。FD-MS m/z 1020 (M+H)⁺。

【0061】この1, 3''-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)体4.98gをDMFに溶かし、ベンツアルデヒドジメチルアセタール3ml、無水p-トルエンスルホン酸200mgを加え、20mmHg減圧下40°Cで1時間加熱攪拌して反応させた(4'', 6''-O-ベンジリデン化)。反応液にクロロホルム300mlを加えて抽出し、飽和重曹水、10%食塩水各50mlで洗浄し、濃縮乾固した。これを熱テトラヒドロフラン(THF)-酢酸エチルで再沈殿して表題化合物3.88gを得た。〔α〕_D²⁰+50°(c 1,

2, DMF)。

【0062】(2) 2''-アミノ-4'', 6''-O-ベンジリデン-1, 3''-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-3, 2', 6', 2''-N-テトラキス(tert-ブトキシカルボニル)-2''-デオキシジベカシン

(化合物IX): 前項(1)で得られた化合物2.95gを無水ジメチルスルホキシド(DMSO) 13mlに溶かし、ピリジニウムトリフルオロアセテート250mgを加えた溶液に、ジシクロヘキシルカルボジイミド1.68gをベンゼン19mlに溶かした溶液を加え、室温で一晩攪拌して酸化反応を行った。反応液にシュウ酸2水和物 685mgを2.5mlのジオキサンに溶かして滴下し、室温で30分攪拌した。生じた沈殿を濾去し、濾液にクロロホルム 180mlを加えて抽出し、飽和重曹水(100ml)、10%食塩水(200ml)で洗浄後濃縮乾固して2''-ケト体〔詳しくは、4'', 6''-O-ベンジリデン-1, 3''-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-3, 2', 6'-N-トリス(tert-ブトキシカルボニル)-2''-デオキシ-2''-オキソジベカシン〕(化合物VII)3.35gを得た。

【0063】これを無水メタノール 100mlに溶かし、酢酸アンモニウム 3.7g、続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム 673mgを加え、室温で一晩攪拌して還元的アミノ化反応を行った。反応液にクロロホルム 300mlを加えて抽出し、水、飽和重曹水、10%食塩水各 100mlで洗浄し、濃縮した後、シリカゲル・カラム(ワコーゲルC-300、和光純薬工業製、直径40mm、高さ70cm)で精製し、初めにクロロホルム-メタノール(40:1)、続いて(20:1)で溶出し、2''-アミノ体〔詳しくは、2''-アミノ-4'', 6''-O-ベンジリデン-1, 3''-N-ビス(ベンジルオキシカルボニル)-3, 2', 6'-N-トリス(tert-ブトキシカルボニル)-2''-デオキシジベカシン〕(化合物VIII)(シリカゲル・薄層クロマトでクロロホルム-メタノール20:1で展開してRf 0.16を示す)を含む分画を集め、濃縮乾燥した(775mg)。

【0064】これをTHF-メタノール混液(1:1)26mlに溶かし、トリエチルアミン 0.1ml、ジ-tert-ブチルジカルボネート 0.3mlを加え、室温で一晩放置した(2''-アミノ基のtert-ブトキシカルボニル化反応)。反応液を濃縮乾固し、シリカゲル・カラム(直径22mm、高さ18cm、クロロホルムメタノール20:1で展開)で精製し、表題化合物 752mgを得た。FD-MS m/z 1207 (M+H)⁺、〔α〕_D²⁰+33°(c 1, CHCl₃)。

【0065】(3) 2''-アミノ-4'', 6''-O-ベンジリデン-3, 2', 6', 2''-N-テトラキス(tert-ブトキシカルボニル)-2''-デオキシジベカシン(化合物X): 前項(2)で得られた化合物 730mgを88%甲酸-メタノール混液(1:19) 40mlに溶かし、アルゴン気流中10%パラジウム-炭素1.45gを加え、加水素分解して(2時間)1位及び3''位のアミノ基からベン

ジロキシカルボニル基を除去した。反応液を濾過し濃縮乾固して表題化合物491 mgを得た。

【0066】(4) 2"-アミノ-2"-デオキシアルベカシン(化合物II)：前項(3)で得られた化合物 246mgをTHF 6mlに溶かし、得られた溶液にトリエチルアミン35μlを加え、更にその溶液に対して、THF(1.4ml)中(S)-4-(p-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシ酪酸81mgにN-ヒドロキシコハク酸イミド33mg、ジシクロヘキシルカルボジイミド61mgを加えることにより調製した活性エステル10の溶液を加えた。その反応混合物を5-20℃で一晩反応した。少量の不溶物を濾去した後、濾液を濃縮乾固した。残渣をクロロホルム6mlに溶解し、飽和重曹水、10%食塩水各2mlで洗浄した後、濃縮乾固(269mg)し、シリカゲル・カラム(直径22mm、高さ36cm、初めクロロホルム、続いてクロロホルム-メタノール20:1で展開)で精製し縮合生成物として1-N-[(S)-4-(p-メトキシベンジルオキシカルボニルアミノ)-2-ヒドロキシブチリル]-2"-アミノ-4", 6"-O-ベンジリデン-3, 2', 6', 2"-N-テトラキス20(t-ブトキシカルボニル)-2"-デオキシジベカシ*

* N(化合物IIa-1)139mgを得た。

【0067】これを90%トリフルオロ酢酸 2.8mlに溶かし、室温に1時間放置してベンジリデン基の除去とt-ブトキシカルボニル基の除去とp-メトキシベンジルオキシカルボニル基の除去とを行った(脱保護)後、反応液を濃縮乾固しエーテル(9ml)で洗浄した。残渣を少量の水に溶かしアンバーライトCG-50(NH₄⁺型、25m1、米国ローム・アンド・ハース社)のカラムに通過吸着させ、水洗(40ml)後、0.1-1.5Mのアンモニア水でグラジエント溶出して精製し、式(II)の化合物である2"-アミノ-2"-デオキシアルベカシン38mgを融点155-160℃(分解)の無色粉末として得た。

【0068】

【発明の効果】本発明で得られた新規化合物である2"-アミノ-5, 2"-ジデオキシ-5-エビフルオロアルベカシン(化合物Ia)および2"-アミノ-5, 2"-ジデオキシ-5-エビアミノアルベカシン(化合物Ib)およびそれぞれの酸付加塩は、メチシリン耐性黄色ぶどう球菌(MRSA)のみならずグラム陽・陰性菌に広く抗菌活性を有するので、細菌感染症の化学療法剤として有用である。

フロントページの続き

(72)発明者 五味 修一
東京都大田区上池台3丁目17番17号 アイビーハイツ202
(72)発明者 田村 淳
神奈川県横浜市港北区日吉本町3丁目40番30号 緑風荘404
(72)発明者 池田 洋子
東京都世田谷区野毛2丁目17番2号 バークサイド野毛106
(72)発明者 池田 大四郎
東京都渋谷区代々木5丁目29番8号 代々木コーポラス107

(72)発明者 竹内 富雄
東京都品川区東五反田5丁目1番11号 ニューフジマンション701
(56)参考文献 特開 昭63-39891(JP, A)
J. Antibiot., Vol. 46, No. 3 (March 1993) p. 531-534
(58)調査した分野(Int.Cl.⁷, DB名)
C07H 15/234
A61K 31/7036
CA (STN)
CAOLD (STN)
REGISTRY (STN)